

Hyperendémie d'infections invasives à méningocoque B:14:P1-7,16 en Seine-Maritime

François Caron
Infectiologie
Rouen



Généralistes Équipes hospitalières



DDASS-CIRE



Cellule interrégionale d'épidémiologie de Haute-Normandie (Cire)

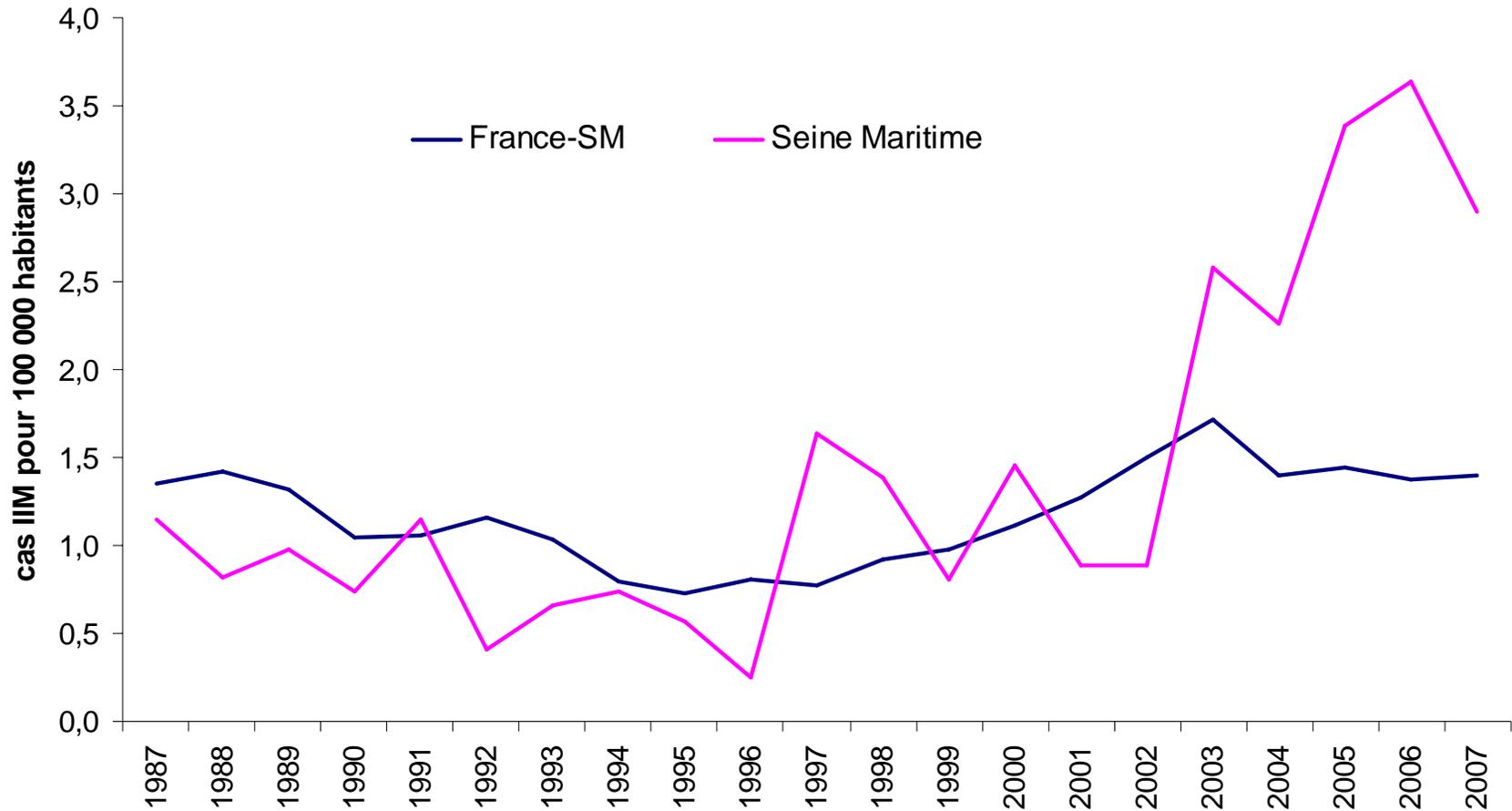


Hôpitaux de Rouen

IIM en Seine-Maritime

- **Epidémiologie**
- Optimisation des prises en charge
- Prévention
- Compréhension

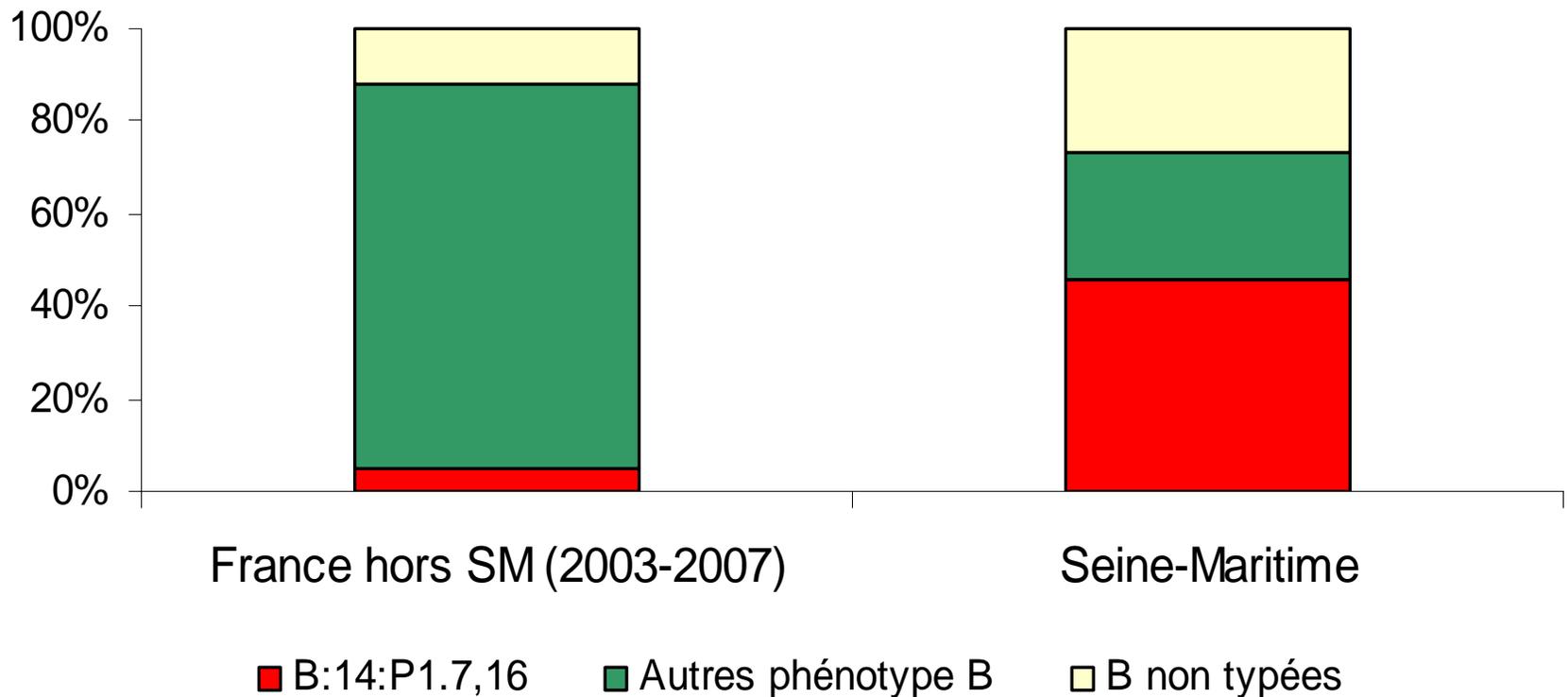
Taux d'incidence des IIM en France et en Seine-Maritime



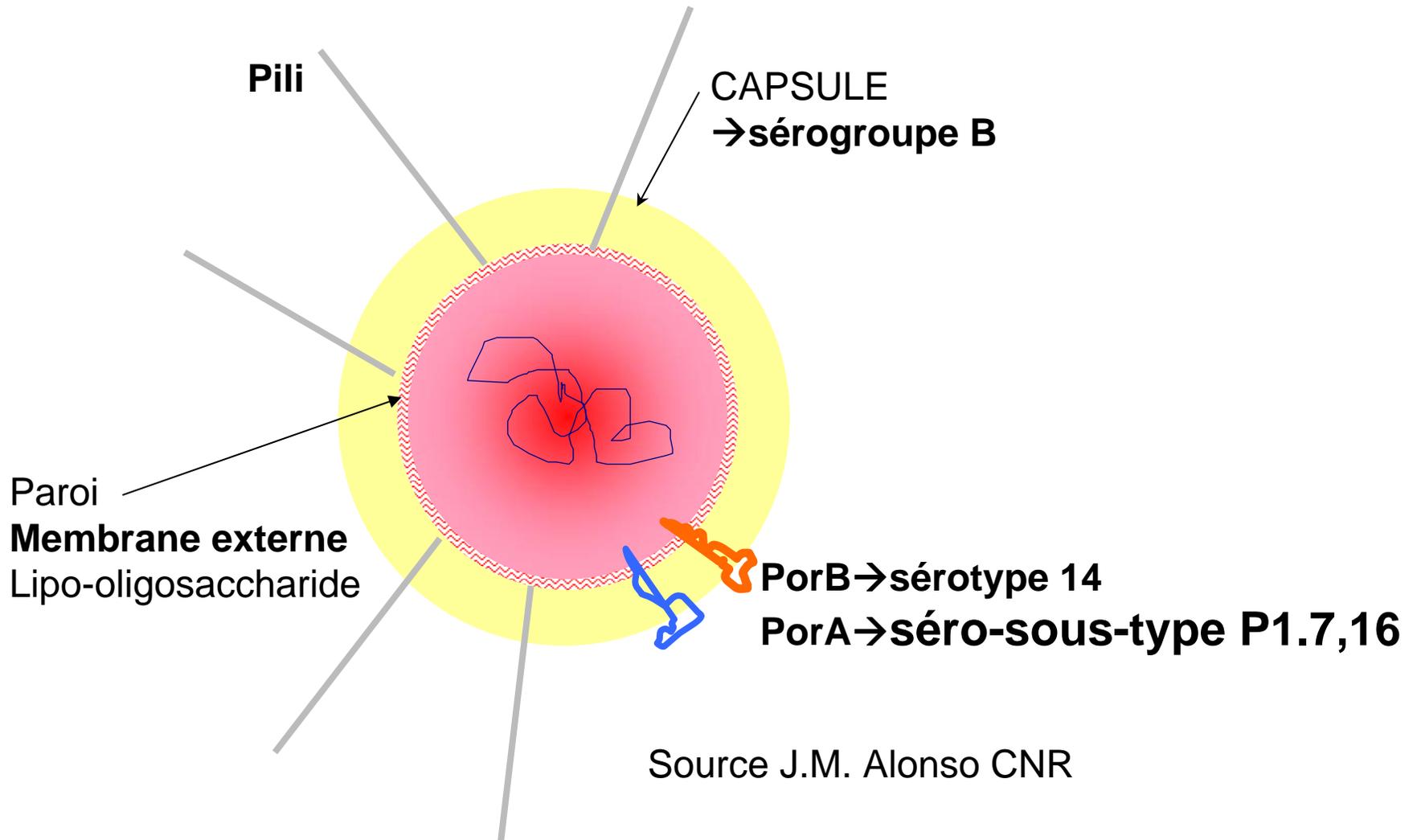
Source InVS

Répartition des IIM B en fonction des résultats de typage (Source : CNR des méningocoques, Paris)

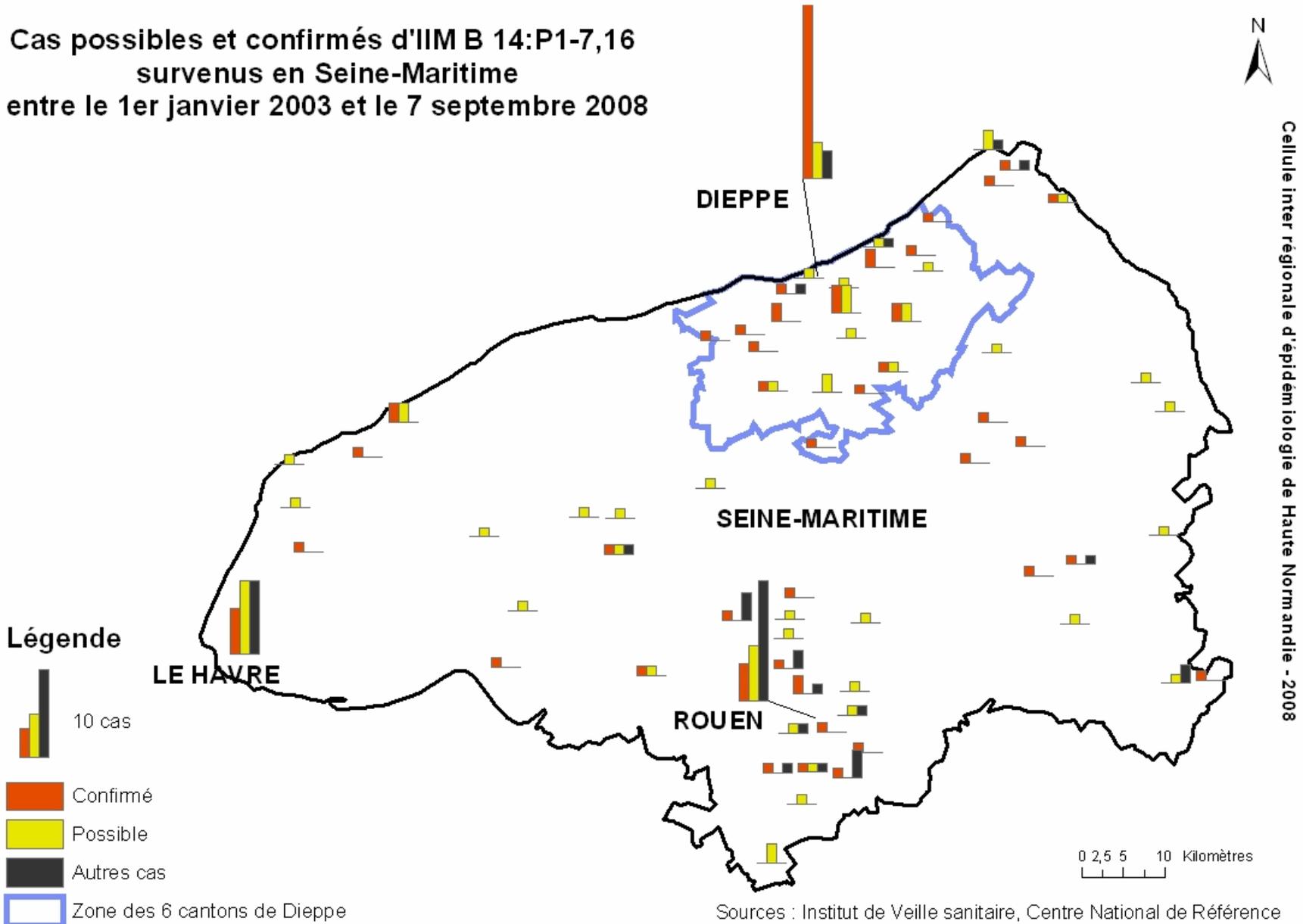
Répartition des IIM B en fonction des résultats de typage au CNR en France
(2003-2007) et en Seine-Maritime (2003-2008 au 31/07)



B:14 : P1.7,16



**Cas possibles et confirmés d'IIM B 14:P1-7,16
survenus en Seine-Maritime
entre le 1er janvier 2003 et le 7 septembre 2008**



IIM en Seine-Maritime : sur-mortalité en 2003-2004

	Seine-Maritime		France	p
	1.1.2003 – 1.12.2004		2003	
Mortalité	11/57	19 %	11 %	0,006
dont séro groupe B	8/36	22 %	9 %	0,009
<i>Purpura fulminans</i>	25/57	44 %	28 %	0,01
dont séro groupe B	16/36	44 %	26 %	0,02

IIM en Seine-Maritime

- Epidémiologie
- **Optimisation des prises en charge**
- Prévention
- Compréhension

IIM en Seine-Maritime : mobilisation des soignants

- Vigilance débuts trompeurs
- CAT purpura fulminans
- Tout faire pour documenter l'infection
- DO exhaustives & immédiates
- Chimio prophylaxies sans excès

Diagnostic : tout faire pour documenter l'infection !

L'antibiothérapie pré-hospitalière pour *purpura fulminans* apporte un bénéfice majeur

... mais elle négative les cultures du sang et du CLR

→ La culture reste indispensable pour :

- l'antibiogramme (C3G amox ; émergence rifam-R ?)
- le séro-sous-typage (approche par PCR)

→ Développement :

- biopsies cutanées
la culture peut être encore positive
- PCR (sang, LCR, peau)
espèce / géno-groupe
- hémoculture en pré-hospitalier

PCR en temps réel

	Nombre (%) d'échantillons positifs	Nombre (%) d'échantillons avec génogroupage
Sang	culture $p < 0,01$	0/17 (0 %) $p = 0,04$
	PCR (sérum)	10/17 (59 %) 6/17 (35 %)
Peau	culture $p < 0,001$	5/34 (15 %) $p < 0,001$
	PCR	34/34 (100 %) 20/34 (59 %)

Intensive Care Med. 2007;33(7):1168-72

Hémoculture en pré-hospitalier

- Ne doit surtout pas retarder l'antibiothérapie d'urgence pour *purpura fulminans*
- Kit de prélèvement du SAMU-76
- Ça marche !

IIM en Seine-Maritime

- Epidémiologie
- Optimisation des prises en charge
- **Prévention**
- Compréhension

Chimioprophylaxie de masse ?

- **Jura :**

4 cas d'IIM à B15:P1-7,16 / 4 semaines en 1-2 2000
même quartier de Saint-Claude
2800 chimioprophylaxies (\simeq 85% de la cible)

- **Moselle :**

7 cas groupés à IIM à B14:P1-7,16 / 18 jours en 2003
même quartier de Metz
8000 chimioprophylaxies

- **Seine-Maritime :**

pas de chimioprophylaxie de masse du fait
de l'ancienneté de l'implantation de la souche
de l'ampleur du phénomène (département, tous âges)
des risques de recolonisation rapide et d'antibiorésistance

Management précoce des IIM

Cartwright, Infect Dis Clin North Am 1999;13:661-83

- « Dans la plupart des cas, **les symptômes précoces ne peuvent être distingués d'une virose** ou d'une autre affection mineure ».
- « La plupart des patients deviennent symptomatiques dans les 12 à 36 heures précédant l'admission ; une minorité (en particulier ceux avec méningococcémie isolée) se détériore plus rapidement ».
- « La plupart des médecins de famille ne verront au cours d'une vie professionnelle que 2 à 3 cas d'IIM ».
- « **Les parents sont usuellement les meilleurs juges de la santé de leur enfant** ; s'ils pensent que celui-ci est sérieusement malade, ils doivent **suivre leur instinct** et persister à demander de l'aide médical, **même si le premier médecin n'est pas convaincu de la gravité du tableau** ».



Prefecture de la Seine-Maritime
CCVSS de la Seine-Maritime

Infections invasives à méningocoque

Méningites et septicémies foudroyantes

(purpura fulminans)

sont particulièrement
présentes en
Seine-Maritime

SOYEZ VIGILANTS

et sachez repérer
leurs symptômes

Sachez repérer ces symptômes

Pour la méningite

Fièvre,
vomissements,
maux de tête,
gêne à la lumière,
changement
de comportement,
somnolence ou excitation,
raideur de la nuque,
maux de ventre...

Pour la septicémie foudroyante (purpura fulminans)

Fièvre
et apparition
de taches rouges
ou violacées
sur n'importe
quelle partie
du corps.

Tous ces symptômes ne sont pas toujours présents
et ils peuvent apparaître dans n'importe quel ordre.

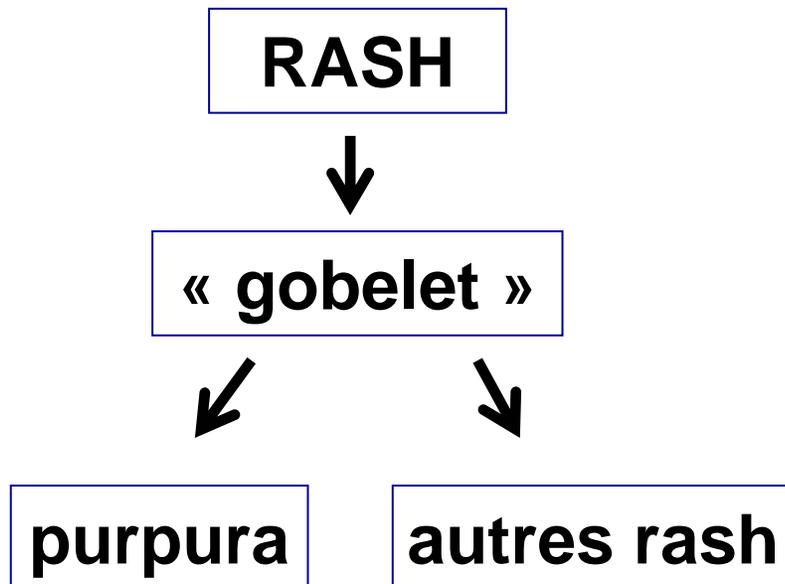
AU MOINDRE DOUTE, N'HÉSITÉZ PAS :

**APPELEZ EN URGENCE
votre MÉDECIN TRAITANT ou le SAMU : 15**

Ces infections peuvent avoir un début progressif et un diagnostic difficile.
Même rassuré par un premier avis médical, surveillez le malade et n'hésitez pas
à consulter de nouveau en urgence en cas d'aggravation

« Test du gobelet »

- 1980s : Norvège
- 1990s : Royaume Uni



COMMENT RECONNAÎTRE UN PURPURA FULMINANS ?

En général accompagné de fièvre, c'est l'apparition de taches rouges ou violacées sur la peau.
(Ce ne sont pas des boutons : la peau reste lisse)

Plusieurs aspects possibles :



Sans perdre de temps, vous pouvez réaliser un test simple :
Presser un verre de table transparent fermement contre la tache.
Si le rougeur ne disparaît pas à travers le verre, il est possible que ce soit un purpura.

**DANS TOUS LES CAS, N'HÉSITEZ PAS :
APPELEZ EN URGENCE
VOTRE MÉDECIN TRAITANT
OU
LE SAMU : 15**

Vaccins anti-méningococciques disponibles

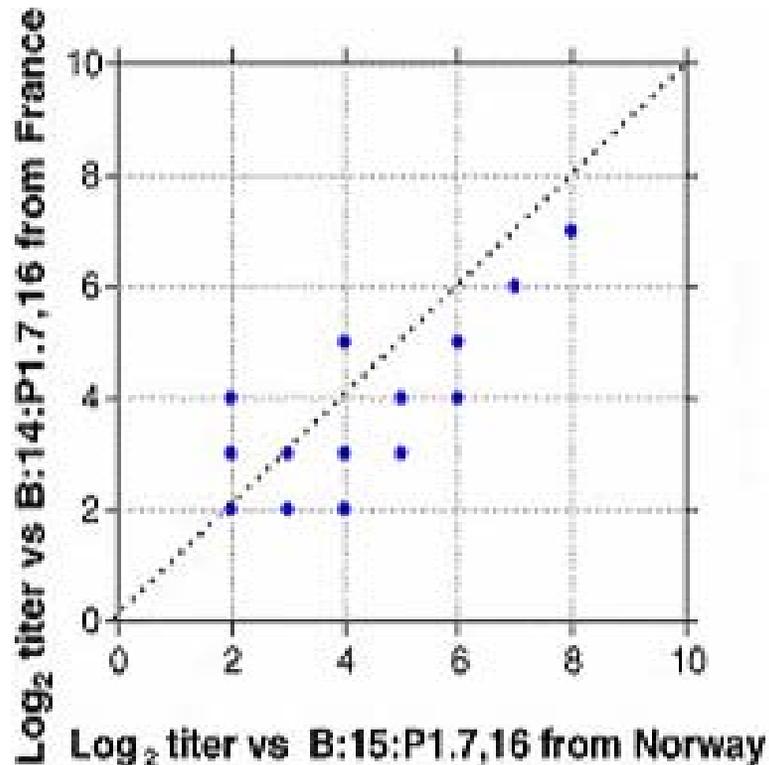
- **Vaccins polysaccharidiques (Ag capsulaire) :**
 - A, C : A + C polysaccharidique
 - A, C, W-135, Y : Menommune ®
- **Vaccins polysaccharidiques conjugués :**
 - C :
 - Meningitec ®
 - Menjugate ®
 - Neisvac ®

Vaccins anti-méningococciques B

- **Vaccins polysaccharidiques = échec de cette approche :**
 - défaut d'immunogénicité
 - Auto-immunité
- **Vaccins « OMV » = spécifiques de clone :**
 - MenBvac® : anti B:15:P1-7,16 (Norvège, 1988-91)
 - MenZB® : anti B:4:P1-7b,4 (N^{elle} Zélande, 2001-6)

Activité croisée du MenBvac[®] :

B:15:P1,7-16 / B:14:P1,7-16



- **20 adolescents norvégiens jadis immunisés par MenBvac[®]**
- **activité bactéricide de leur sérum similaire vis à vis de B15:P1-7,16 et de B14:P1,7-16**

MK. TAHA, ML. ZARANTONELLI, JM. ALONSO, LM. NEISS, J. HOLST, B. FEIRING, E. ROSENQVIST
Vaccine 2007;25(14):2537-8

MenBvac[®] en France

- **Autorisation exceptionnelle d'utilisation** par arrêté du Ministre de la santé pris au titre de l'article L.3110-1
- **Vaccination des 1-19 ans de Seine-Maritime** (330 000 sujets)
- **Entourage d'IIM à B14:P1-7,16 partout en France**
- **Schéma « 3+1 »** (J0-M1-M2-M14)

(Circulaire DGS/DSUS du 8 juin 2006)



SEINE-MARITIME

Méningite : l'efficacité du vaccin mise en cause

Près de 3.000 enfants ont déjà été vaccinés dans la région de Dieppe, mais les fabricants du produit indiquent qu'il serait moins dosé que prévu. p. 3

SANTE DEUX FLEAUX FRAPPENT LA HAUTE-NORMANDIE

Méningite : en panne de vaccin !

► Vaccination stoppée

► La frayeur d'une mère

L'inquiétude monte à nouveau au sein des familles concernées par la vaccination de leurs enfants contre la méningite sur le secteur de Dieppe. Car la campagne lancée en juin est pour l'instant arrêtée. Le directeur général de la Santé Didier Houssin s'en est expliqué hier à Rouen. Alors que 4.189 jeunes enfants sur trois cantons (Dieppe Ouest, Dieppe Est et Offranville) ont reçu deux premières injections, « nous ne savons qu'à la fin du mois si les tests d'efficacité du vaccin nous permettent de poursuivre le troisième rappel. »

Le laboratoire norvégien qui fabrique le sérum « Ménivac », destiné à préserver la population d'une épidémie anormale de méningite à méningocoque B, ne peut plus fournir les lots

Les 4.189 jeunes enfants qui ont reçu les deux premières injections devront patienter avant de recevoir un troisième rappel

1 à 19 ans d'ici à 2008. « Les Norvégiens ont cru qu'ils pourraient y parvenir. Mais là-dessus, nous attendons une réponse claire pour février 2007 », poursuit Didier Houssin.

« Si les Norvégiens ne pouvaient répondre, l'intervention d'un autre laboratoire ne serait envisageable qu'à très



« LES FAMILLES DE NOUVEAU INQUIETES »

SON FILS PAUL A FROLE LA MORT

Joanna a peur de l'hiver

Joanna ne dort plus. Ou mal. « Je vis dans la crainte, toujours

second, Paul, 8 ans, a frôlé la mort en décembre dernier.

perçois qu'il a deux ou trois points rouge de la taille d'une

Elle ne nous lâche pas. C'est rassurant le fondé tout d'assoir

Évaluation de la réponse immunitaire contre le méningocoque B:14,P1.7,16 chez les enfants dieppois vaccinés par MenBvac[®] avec un schéma 2 + 1

MenBvac[®]

MenBvac[®]

MenBvac[®]

Enfants âgés de 1 à 5 ans
de la zone de Dieppe
N = 2835



J-0

M-1

M-8

M-10

M-23



CHU
Hôpitaux de Rouen



INSTITUT PASTEUR



SBA

7 mois
après la
2^{ème} dose

SBA

6 semaines
après la
3^{ème} dose

SBA

15 mois
après la
3^{ème} dose

Échantillon de 400 enfants tirés au sort

Évaluation de la réponse immunitaire contre le méningocoque B:14,P1.7,16 chez les enfants dieppois vaccinés par MenBvac[®] avec un schéma 2 + 1

Taux de protection (hSBA \geq 4)	Objectif	Résultat
6 semaines après la 3ème dose	75%	88% [IC 95% : 84 % - 92 %]
12 mois après la 3ème dose	60%	56 % pour la mesure à 15 mois [IC 95% : 49% - 63%] 60 % pour l'extrapolation à 12 mois



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque
B : 14 : P1.7, 16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la zone
de Dieppe

5 septembre 2008

Désormais :

- schéma 2+1 (J0-S6-M8) chez les 1-19 ans
- schéma 3+1 (J0-S6-S12-M15) chez les moins de 1 an

IIM en Seine-Maritime

- Epidémiologie
- Optimisation des prises en charge
- Prévention
- **Compréhension**

Les
INFORMATIONS
D I E P P O I S E S

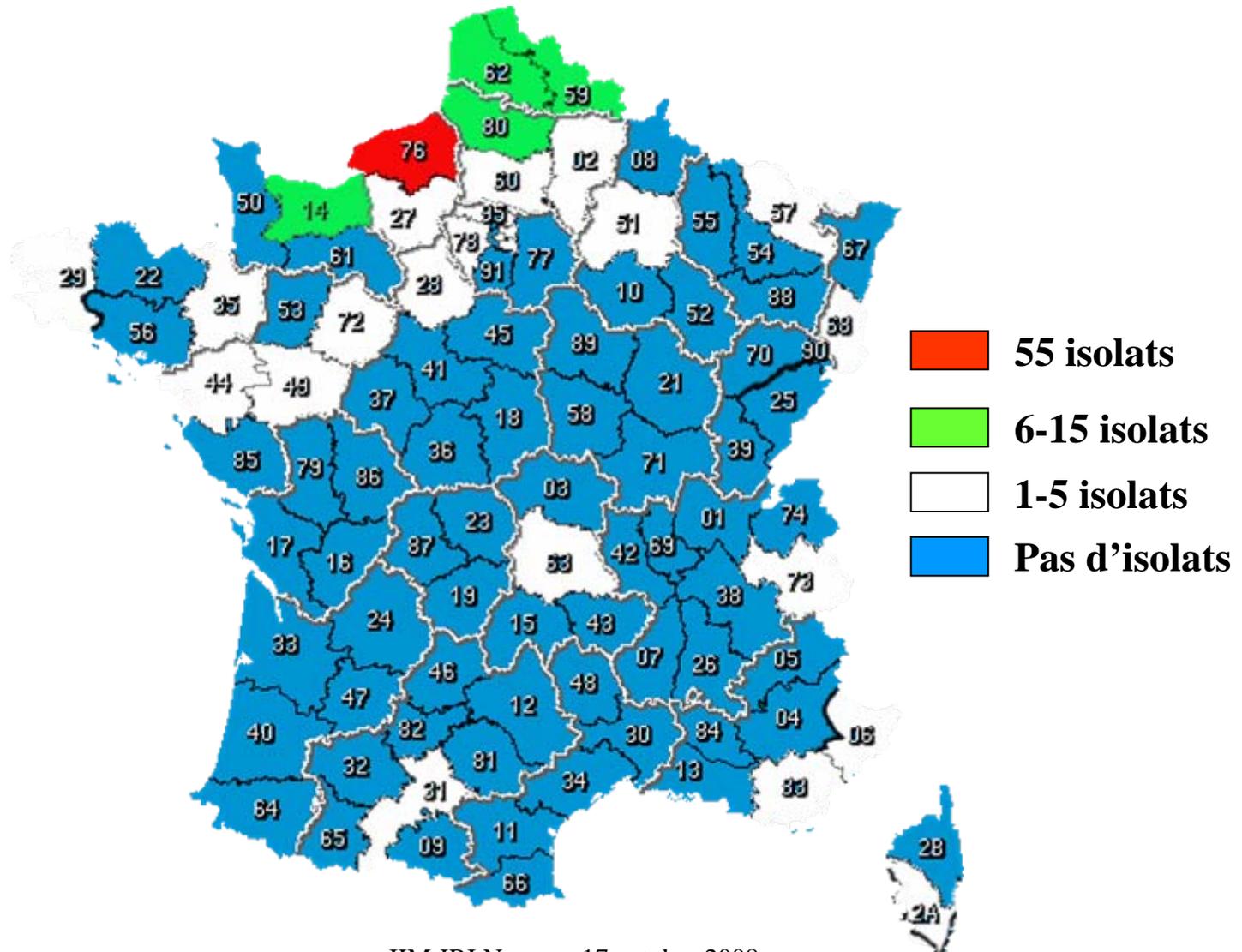
LA VIGIE - N° 6327 - DU VENDREDI 11 AU LUNDI 14 NOVEMBRE 2005

PRIX : 1 €

**Méningite : ça suffit,
on veut savoir !**

Souches B:14:P1.7,16 en France (1999-2006)

Données MK Taha CNR



Étude du portage des méningocoques et du clone B14:P1-7,16 dans la zone de Dieppe

Promoteur : CHU de Rouen

Partenaires : CHG de Dieppe
Institut Pasteur : CNR des méningocoques
Institut de veille sanitaire
Cellule inter-régionale d'épidémiologie
CNRS géographie
Assurance maladie
Département de Seine-Maritime
DDASS 76

**≈ 29 000 sujets de 1-25 ans
de la zone de Dieppe**



8 600 tirés au sort (30 %)



3 522 volontaires (40 %)

- consentement
- questionnaire
- prélèvement de gorge



3 459 cultures analysables (98 %)



196 porteurs de méningocoques

196 porteurs de *N. meningitidis* (= primo culture positive)

19 souches non revivifiables au CHU
(= caractérisation uniquement par PCR)

**177 souches analysées à l'Institut Pasteur
par sérogroupage, séro-typage et séro-sous-typage**

- 86 souches non sérogroupables
- 91 souches sérogroupables dont :
 - ▶ 44 sérogroupes B
 - ▶ 15 sérogroupes C, dont 10 C:NT:P1-2,5
 - ▶ 15 sérogroupes Y
 - ▶ 8 sérogroupes 29E
 - ▶ 5 sérogroupes W135
 - ▶ 4 sérogroupes X

Taux de portage du méningocoque B:14:P1-7,16 : environ 2 sujets sur 1000

- **Parmi les 44 méningocoques de séro groupe B :**
 - 5 souches de formule complète B:14:P1-7,16
 - porteurs âgés de 20 ans ou plus,
sans lien identifié entre eux ou avec des patients
 - taux brut : 0,14% (5/3 459)
 - taux redressé : 0,18% (IC 95% : 0,08-0,44%)
- **Taux proche de celui décrit dans d'autres pays :**

Situation	Clone	Taux Brut	
Norvège 1991	B:15: P1-7,16	1/943	= 0,11%
Norvège 1996	C:15:P1-7,16	13/1120	= 1,2%
UK 1997 (université)	C:2a:P1.5,2	20/653	= 3,1%
USA 2002	C (ET-37)	0/1818	= 0%
Canada 2003	C:2a:P1-5	1/2004	= 0,5%
Dieppe 2008	B:14:P1-7,16	5/3459	= 0,14%

Rouen, le 25 septembre 2008

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Vous avez accepté, soit personnellement, soit pour votre enfant, de participer à l'étude analysant le portage du méningocoque dans la population de 1 à 25 ans de la zone de Dieppe et, une nouvelle fois, nous vous en remercions vivement.

...

Ces résultats sont en faveur d'une faible circulation de la souche B:14:P1-7,16 et donc d'une faible immunité de la population vis-à-vis de cette souche.

D'où l'importance de renforcer cette immunité par la vaccination par MenBVac® actuellement mise en œuvre sur la zone de Dieppe.

L'examen des données recueillies se poursuit, afin de comparer en détail les questionnaires des sujets porteurs et non porteurs. Ces travaux complémentaires ne modifieront pas les conclusions énoncées ci-dessus.

Recevez, Madame, Mademoiselle, Monsieur, nos meilleures salutations.

Pr. François CARON
Investigateur-coordonateur de l'étude



Jean-Luc BRIERE
Directeur départemental des affaires sanitaires et sociales



IIM à B:14:P1-7,16 en Seine-Maritime :

conclusions

- **bannir le terme « méningite »**
- **intérêt des formations soignants & informations grand public**
- **1^{ère} utilisation en France :**
 - du « test du gobelet »
 - des hémocultures en pré-hospitalier
 - d'un vaccin « OMV »
- **faible portage = faible immunité de population**
- **seulement 25 000 enfants engagés dans la vaccination (8% de la cible)**